



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**“FRECUENCIA DEL SINDROME DE ENCEFALOPATIA
POSTERIOR REVERSIBLE SECUNDARIA AL USO DE CISPLATINO
COMO PARTE DEL PROTOCOLO TERAPEUTICO EN PACIENTES
CON OSTEOSARCOMA, ATENDIDOS EN UN CENTRO DE
REFERENCIA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. GUSTAVO ESQUIVEL MARTINEZ ¹

TUTORES:

DR. JAVIER ENRIQUE LÒPEZ AGUILAR ²

1. Médico Residente de segundo año de la especialidad de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2. Médico Oncólogo Pediatra, Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MEXICO D.F

2015

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Distrito Federal, CP 06932. Teléfono 56276900

Email:gusemn@yahoo.com.mx



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 con número de registro 13 CI 09 015 192 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 24/02/2016

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FRECUENCIA DEL SINDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSIBLE SECUNDARIA AL USO DE CISPLATINO COMO PARTE DEL PROTOCOLO TERAPEUTICO EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA, ATENDIDOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3603-3

ATENTAMENTE

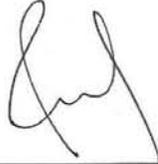

DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

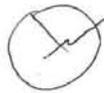
**"FRECUENCIA DEL SÍNDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR
REVERSIBLE SECUNDARIA AL USO DE CISPLATINO COMO PARTE DEL
PROTOCOLO TERAPEUTICO EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA,
ATENDIDOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA "**



**DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR
PRESIDENTE**



**DRA. ROCÍO HERRERA MARQUEZ
SECRETARIA**



**DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA
VOCAL**



**DR. MARIA DE LOURDES GUTIERREZ RIVERA
VOCAL**

“FRECUENCIA DEL SINDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSIBLE SECUNDARIA AL USO DE CISPLATINO COMO PARTE DEL PROTOCOLO TERAPEUTICO EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA, ATENDIDOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA”

Autor: Dr. Gustavo Esquivel Martínez
Tutor: Dr. Javier Enrique López Aguilar

RESUMEN: INTRODUCCION. El osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente entre niños y adolescentes, representa del 2% al 4% de las neoplasias de la infancia. Se ha logrado una mejoría importante gracias al uso de cisplatino y antraciclina, aunado con alquilante y etopósido. Ninguna terapia antineoplásica está exenta de efectos secundarios un ejemplo es el Síndrome de Encefalopatía posterior reversible, padecimiento caracterizado por alteraciones neurológicas asociada a cambios radiológicos potencialmente reversibles con la suspensión del factor desencadenante, sin embargo su desarrollo puede ser fatal si no se diagnostica de forma temprana.

OBJETIVO. Determinar la frecuencia de la Encefalopatía posterior reversible en niños diagnosticados con osteosarcoma, tratados con cisplatino como parte de su esquema de tratamiento antineoplásico, atendidos en un Hospital de referencia.

LUGAR DE REALIZACION. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI“ Silvestre Frenk Freund”. **DISEÑO.** Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

PACIENTES Y MÉTODO. Se revisaron los expedientes de enero 2014 a enero 2015 de los pacientes con Osteosarcoma, tratados con cisplatino y diagnosticados con Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR). Se usó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

RESULTADOS. Se revisaron 32 expedientes de los cuales solo 03 contaron con diagnóstico de SEPR correspondiendo al 9.3%, de ellos 02 casos pertenecieron al género masculino (66.6%) y 01 al género femenino (33.3%) con un promedio de edad de presentación de 9.5 años, todos presentaron la variedad histológica de OS Osteoblastico, Lacefalea como la principal manifestación clínica de SEPR. En el 100% de los casos se revirtió el SEPR. De los pacientes incluidos hubo 2 defunciones por metástasis.

DISCUSIÓN. Se determinó que el SEPR se presentó en un 9.3% de los pacientes que emplearon como parte de su tratamiento al Cisplatino, mismo que al compararlo con la literatura difiere importantemente, ya que las pocas referencias internacionales consideran principalmente a drogas antineoplásicas tales como el methotrexato entre otras drogas, mismos que consideran al cisplatino como factor predisponentes sin embargo en proporciones ínfimas.

CONCLUSIONES. Se debe de tener en cuenta como posible complicación neurológica durante el abordaje terapéutico con cisplatino en pacientes con OS al Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible ya que su diagnóstico y manejo es de forma multidisciplinaria para poder asegurar su resolución como en el caso del estudio, el 100% de los casos resolvió de forma favorable sin embargo las lesiones pueden ser permanentes aumentando la morbimortalidad, así como disminuir su calidad de vida. Al ser este hospital un centro de referencia para el OS, se propone Identificar por medio de citogenética en estudios posteriores una posible alteración genómica que implique la mayor frecuencia en nuestros pacientes del SEPR. Para brindar el mejor tratamiento.

INDICE

Índice	Página
Resumen	i
Antecedentes	01
Justificación	10
Objetivos	11
Material y Métodos	12
* Universo y muestra	
* Tipo de estudio	
* Criterios	
*Tamaño de la muestra	
* Análisis estadístico	13
* Variables	14
* Factibilidad	15
*Aspectos Éticos	16
Resultados	17
Discusión	19
Conclusiones	22
Recomendaciones	23
Bibliografía	24
Anexos	26
*Hoja de recolección de datos	28
*Cronograma de actividades	29

MARCO TEORICO

El Osteosarcoma (OS) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en la edad pediátrica, se caracteriza por la formación de osteoide maligno inmaduro por las células tumorales, así como por la proliferación de células fusiformes del estroma.

Con una incidencia aproximada de 3 - 4.1 casos /100 000 habitantes, se considera el tumor primario de hueso más frecuente en pediatría, en México, ocupando el octavo lugar en frecuencia. Su etiología del OS no está completamente dilucidada. La exposición a radiación ionizante se ha relacionado con la aparición del OS. Los factores genéticos incluyen anomalías citogenéticas como ganancias y pérdidas cromosómicas y asociaciones con síndromes como Li Fraumeni, Bloom, Rothmund Thomson y mutaciones del gen Rb.

Los pacientes con OS usualmente tienen sintomatología inespecífica; sin embargo, el dolor en el área afectada es la presentación clínica más común, frecuentemente se asocia con el ejercicio o algún trauma dos a cuatro meses previos al diagnóstico.

El control local del tumor es la terapéutica primaria y el resultado funcional, una meta secundaria. En la actualidad, la quimioterapia neo y adyuvante se considera un componente estándar del tratamiento del Osteosarcoma elevando la sobrevida global (SG) hasta el 77% a cinco años. Se considera al cisplatino como la piedra angular del tratamiento quimioterapéutico, en todos los protocolos actuales, junto con el methotrexate en algunas series. El advenimiento de nuevas drogas como el muramil tripéptido ha sido el último avance reciente para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

A pesar de que ha mejorado notablemente la sobrevida respecto a años pasado, alcanzado actualmente hasta el 75% en algunas series en pacientes no metastásicos, nos enfrentamos a complicaciones a corto y mediano plazo, como es el caso del síndrome de encefalopatía reversible.

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), fue descrito por primera vez en 1996 por Hinchey et al, como una encefalopatía causada por la afectación de la sustancia blanca cerebral, especialmente en las áreas posteriores de los hemisferios cerebrales.

Aunque ya en 1984 se había descrito un caso de ceguera cortical reversible relacionada con hipertensión arterial (HTA), todos tenían hipertensión arterial (HTA) en el momento del diagnóstico. La manifestación clínica más frecuente fue la cefalea y las crisis convulsivas en 11 pacientes, de los cuales ocho tuvieron crisis focales con generalización secundaria y tres crisis generalizadas sin inicio focal-, 10 enfermos tenían alteraciones visuales –ceguera cortical en cinco, hemianopsia homónima en tres y visión borrosa e inatención visual en dos-, ocho pacientes referían cefalea y náuseas, siete letargia, cuatro confusión y uno abulia. En la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral, que mostraron alteraciones de señal en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, bilaterales, multifocales y, a menudo, simétricas compatibles con edema cerebral. En 14 casos existía afectación de los lóbulos occipitales, 13 tenían lesiones en los lóbulos parietales, nueve en la parte posterior de los lóbulos temporales, dos en la protuberancia y dos en el tálamo y cerebelo, respectivamente.

ETIOLOGÍA

La fisiopatología del SEPR no se define totalmente, aunque parece claro que las lesiones cerebrales son secundarias al desarrollo de edema cerebral.

En los últimos años ha aumentado de forma considerable el número de casos de SEPR y su relación con una gran variedad de patologías (Tabla1).

En la serie de Hinchey et al, sólo un enfermo tenía menos de 18 años; actualmente, sin embargo, se han comunicado varios casos de SEPR en la edad pediátrica: trasplantados de riñón, médula ósea o hígado, en la enfermedad injerto contra huésped, después de tratamientos quimioterápicos en niños con leucemias, linfomas o neoplasias sólidas, asociado a crisis hipertensivas por distintas etiologías.

Son dos hipótesis las más estudiadas que explican el mecanismo del síndrome:

La primera teoría sugiere que el edema cerebral es de origen vasogénico. La encefalopatía hipertensiva es la principal y más conocida causa de SEPR. En este supuesto, la elevación brusca de la presión arterial excede la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral, produce distensión y necrosis de las arteriolas y capilares cerebrales, con el consiguiente edema vasogénico por trasudación capilar de líquido hacia el espacio intersticial. La rotura de la integridad de la barrera hematoencefálica a través de este mecanismo produce edema cerebral, hemorragias petequiales parenquimatosas y hasta infartos cerebrales.

La segunda teoría postula que el edema cerebral es citotóxico; sostiene que el aumento en la presión arterial lleva a una vasoconstricción reactiva que produce un área de hipoperfusión y edema, la cual es más evidente y susceptible en las zonas del territorio sanguíneo limítrofe. Debido a la composición y mayor laxitud de la sustancia blanca (fibras mielinizadas, arteriolas y capilares) ésta es más susceptible a la acumulación de líquido.

Hay discusión con ambas teorías porque SEPR se ha observado en ausencia de hipertensión en 20-40% de los casos, pero la sobreperfusión, la pérdida de la autorregulación y el daño endotelial sugieren que la patogénesis del SEPR, independiente de su mecanismo, se asienta en la barrera hematoencefálica, unidad gliovascular compuesta por capilares y neuronas perivasculares en estrecha unión dadas por proteínas (claudinas, ocludinas y de adhesión) que actúan como barrera selectiva de protección y cuya desorganización por un estímulo patológico provoca disrupción de la unión y permeabilidad aberrante, que ocurriría en varias entidades neurológicas y la investigación actual de la disfunción de barrera se orienta al estudio de factores estabilizadores.

Es posible que la combinación de edema vasogénico y citotóxico influya en mayor o menor medida en la mayoría de los casos de SEPR. La explicación de la etiología de SEPR en pacientes que usan drogas inmunosupresoras y citotóxicas se presenta con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos; sin embargo, también se ha observado en adultos.

En general las drogas implicadas en SEPR son interferón alfa, inmunoglobulina G, rituximab, ciclofosfamida, cisplatino, así como metotrexato intratecal.

La falla renal, expresada como síndrome nefrótico, glomerulonefritis, uremia crónica o síndrome hemolítico-urémico predispone a la presentación de SEPR. La hipoalbuminemia resultante causa una disminución en la presión oncótica del plasma, lo que hace más fácil la extravasación de líquido con cifras de tensión arterial más bajas, aumentando el riesgo de SEPR, lo cual aunado a la hipertensión que generalmente presentan estos pacientes, los pone en mayor riesgo para esta entidad.

Otras condiciones también asociadas a SEPR incluyen porfiria, pacientes con hipoxemia y desbalance de líquidos, los cuales por falta de autorregulación cerebral los hace más vulnerables a padecer esta enfermedad, así como enfermedades de tejido conectivo, púrpura trombocitopénica trombótica, isquemia intestinal e hipercalcemia, las cuales sumadas causan un daño endotelial, cierto grado de falla renal e hipertensión, lo que lleva a la presentación de los síntomas. La patogénesis de SEPR probablemente implique múltiples mecanismos super impuestos que explican los diferentes factores causales que llevan a la presentación de signos y síntomas, así como de los hallazgos radiológicos encontrados en este síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SEPR suele manifestarse como una encefalopatía de inicio agudo o subagudo, aunque la secuencia en la aparición de los síntomas es a menudo muy variable. La sintomatología incluye cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones en la visión sobre todo visión borrosa y, en menor medida, hemianopsias y ceguera cortical, síntomas neurológicos focales y empeoramiento progresivo en el nivel de conciencia.

Las convulsiones pueden constituir el primer síntoma o aparecer tardíamente, casi siempre son focales secundariamente generalizadas. En muchos enfermos los primeros síntomas son somnolencia, letargia, confusión mental, trastornos de la memoria, que se alternan con episodios de agitación y desorientación. En el conjunto de casos comunicados en niños, las manifestaciones clínicas más importantes fueron convulsiones, ceguera cortical, alteraciones en el estado mental y cefalea. La epilepsia del lóbulo occipital es una manifestación clínica precoz del SEPR en pacientes con Insuficiencia Renal y discreta elevación de la presión arterial. Produce alteraciones visuales y alucinaciones seguidas de convulsiones generalizadas sin clínica de encefalopatía. En la mayoría de los casos las convulsiones desaparecen sin tratamiento anticonvulsivo.

Los hallazgos clínicos en este síndrome no son lo suficientemente específicos como para establecer el diagnóstico y se pueden dar en otras situaciones clínicas neurológicas, tales como ictus, trombosis de senos venosos, enfermedades desmielinizantes o encefalitis. En casos con inicio repentino de déficits neurológicos, tanto si los síntomas son progresivos como si no, la presentación clínica puede ser indistinguible del infarto bilateral y simultáneo de la a. cerebral posterior causado habitualmente por una embolia de la punta de la arteria basilar.

En el SEPR habitualmente está respetada la cisura calcarina y las estructuras del lóbulo occipital paramediano, característica que lo distingue del infarto bilateral de la arteria cerebral posterior. Por otro lado, en la SEPR la afectación involucra no sólo la SB, sino también la SG y las anomalías radiológicas se extienden más allá del territorio de la arteria cerebral posterior hacia otras áreas cerebrales suplidas por las arterias cerebrales media y cerebral anterior.

Desde el punto de vista de neuroimagen es preciso también hacer el diagnóstico diferencial con la leucoencefalopatía multifocal progresiva, gliomatosis cerebral, mielolisis central pontina y extrapontina, infecciones del sistema nervioso central (SNC), enfermedades autoinmunes y linfoma.

IMÁGENES DIAGNOSTICAS

La Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) son los estudios de imagen de elección para el estudio de SEPR. El TC craneal puede ser suficiente para demostrar el edema cerebral en forma de áreas de hipodensidad, por lo que ante un cuadro clínico compatible no es necesario realizar otras pruebas de imagen. Sin embargo, la RM es la técnica radiológica más sensible para la demostración del edema cerebral y puede evidenciar lesiones pequeñas y focales no demostradas con la TC.

Muestran alteraciones de la señal en la sustancia blanca consecuencia del edema cerebral. Aunque típicamente aparecen en las regiones posteriores de la sustancia blanca y en la unión corticomedular, puede afectar a otras zonas de la corteza cerebral, los ganglios basales, el tronco cerebral, el cerebelo e incluso los lóbulos frontales y la sustancia gris.

La TC demuestra disminución en la densidad de la sustancia blanca del aspecto posterior de los lóbulos parietales y de los lóbulos occipitales, característica de la gran mayoría de las enfermedades de la sustancia blanca y por lo tanto inespecífica; sin embargo, el SEPR la involucra de manera simétrica y localizada en la región posterior.

La RM muestra la presencia de lesiones hipointensas en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2, las cuales afectan la sustancia blanca de la región parietooccipital, que corresponden a edema. La afección es en forma bilateral y generalmente simétrica, aunque puede presentarse de forma unilateral o con afección asimétrica.

En las imágenes con Gadolinio las lesiones por SEPR no presentan realce a excepción de los casos severos en el que se ha progresado a una disrupción de la BHE. El uso de la secuencia de atenuación de líquido (FLAIR) hace más fácil identificar las áreas afectadas y ha demostrado que no sólo la sustancia blanca se encuentra afectada, sino que hasta en 95% de los pacientes la corteza cerebral está involucrada. Otros sitios descritos para la aparición de SEPR son los lóbulos frontales, los núcleos talámicos, el tallo cerebral, la sustancia blanca profunda y los ganglios basales, siendo este último sitio el más frecuentemente afectado después de la región parietooccipital.

Con el advenimiento de nuevas secuencias de RM se ha hecho posible diferenciar este edema del edema citotóxico observado en el infarto agudo, el cual se menciona involucramiento de las sustancias gris y blanca, que en ocasiones puede ser difícil de diferenciar en imágenes por RM convencional.

Recientes estudios con las nuevas técnicas de RM aportan nuevos y continuos datos sobre la fisiopatología del síndrome. Las imágenes de difusión ponderada (DWI) y los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC) son útiles en el diagnóstico precoz y pronóstico del SEPR.

Las imágenes de difusión (DWI) pueden servir para determinar el pronóstico de una lesión si en ésta se observan áreas de alta intensidad con mapas de ADC que muestran restricción en la difusión nos lleva a pensar que el edema ha evolucionado a un edema citotóxico característico del infarto agudo. Esta técnica también es útil para diferenciar SEPR de eventos isquémicos agudos o trombosis del seno sagital.

Las imágenes de difusión (DWI) distinguen las fases precoces en las lesiones isquémicas de las debidas a edema cerebral, por lo que son de utilidad en la fase inicial del síndrome o en los que no existe elevación de la presión arterial. La mayor parte de enfermos evaluados a través de estas técnicas de difusión revelan que el edema vasogénico es el mecanismo fisiopatológico más importante en las lesiones de la sustancia blanca cerebral, aunque hay casos (eclampsia, tratamiento con ciclosporina y metotrexato intratecal) en los que existió vasoespasmo cerebral y edema citotóxico.

Adicionalmente, produciendo un mapa aparente de difusión (ADC) y así, descartando el efecto propio de T2 de las imágenes por difusión se ha observado que las áreas con alteración de señal en la RM muestran un coeficiente de difusión alto, lo cual es compatible con un edema vasogénico.

En un trabajo muy reciente, Covarrubias et al destacan la utilidad de las técnicas de difusión en el pronóstico de los pacientes con SEPR. Demuestran que inicialmente el edema es vasogénico, reversible y afecta sobre todo a las regiones posteriores y, en bastantes ocasiones, a la circulación anterior cerebral. Si las técnicas de difusión demuestran la progresión del edema vasogénico a citotóxico, es indicativo de irreversibilidad e implica conversión a infarto e incluso hemorragia cerebral.

Los cambios hemodinámicos en las áreas afectadas han sido estudiados utilizando perfusión por Resonancia Magnética (MRP) y por Tomografía Computarizada (CTP). Con MRP se ha encontrado una disminución en el volumen sanguíneo cerebral (CBV) y en el flujo sanguíneo cerebral (CBF) en las áreas afectadas.

La espectroscopia por Resonancia Magnética (MRS) nos permite caracterizar *in vivo* las mediciones de varios neuroquímicos que nos dan información de la composición celular, metabolismo y fisiología de varias lesiones cerebrales. Utilizando esta técnica se ha visto que los cambios observados en pacientes con SEPR no sólo se limitan al área afectada observada en imagen, sino que se extienden a diferentes regiones del cerebro aparentemente normales en Resonancia Magnética. Un aumento en el pico de colina y creatina a 3.2 ppm y 3.0 ppm, respectivamente, en las sustancias gris y blanca se observa tanto en las áreas afectadas como en las normales en pacientes con SEPR.

La MRS puede ser útil en diferenciar patologías que pudieran confundirse con SEPR como infartos o áreas de desmielinización. En las áreas de isquemia existe un pico de lactato a 1.3 ppm y existe un ADC reducido, en el caso de la desmielinización activa los cambios en MRS son similares; sin embargo, los cambios se encontrarían localizados al área afectada y no de forma global como es el caso de SEPR.

La espectroscopia de protones por RM ha sido útil en la detección de anomalías difusas metabólicas en pacientes con SEPR. Con esta novedosa técnica se ha demostrado en dos pacientes diagnosticados de SEPR un incremento en los niveles de colina y creatina y una reducción en los de N-acetilaspártato de la sustancia blanca y gris cerebral. Estos defectos metabólicos reflejan edema vasogénico, activación microglial y disfunción neuronal. Los niveles de estos metabolitos se normalizaron coincidiendo con la resolución de los síntomas neurológicos, lo que apoya la reversibilidad del síndrome.

La normalización de las velocidades después de la mejoría neurológica permitió establecer el diagnóstico de SEPR y distinguirlo de una vasculitis cerebral. En otro enfermo con una leucemia linfocítica aguda que recibía metotrexato intratecal, presentó una leucoencefalopatía posterior no reversible. En este caso, además de las técnicas de difusión, una angiografía cerebral demostró un vasoespasma cerebral permanente indicativo de edema cerebral citotóxico. Finalmente, existe un único caso en el que se ha demostrado reversibilidad histológica del SEPR.

Se trataba de un enfermo diagnosticado de una esclerodermia que desarrolló pérdida brusca de la visión y delirio, en el que en la TC cerebral mostró hipodensidades bilaterales en áreas temporales y occipitales. El paciente falleció 10 meses después por una perforación intestinal y en la autopsia el estudio macroscópico e histológico cerebral fue normal.

TRATAMIENTO

Este síndrome debe ser tratado con rapidez para evitar un daño cerebral permanente, mediante control de la TA, retirada o reducción del fármaco aparentemente involucrado y antiepilépticos para controlar las crisis.

El SEPR debe ser reconocido rápidamente, ya que de eso depende la reversibilidad. La meta más importante es la reducción de la presión arterial en los pacientes en los que ésta es la causante de que exista un daño cerebral permanente. Las guías del tratamiento del ictus en fase aguda recomiendan que no se trate la HTA leve o moderada; en cambio, el tratamiento de la HTA en pacientes con este síndrome resulta imprescindible para revertir el proceso edematoso antes de que progrese a daño cerebral permanente.

En el caso de ser secundario a drogas, éstas se deben discontinuar o reducir su dosis. La presión debe ser reducida gradualmente en el primer par de horas evitando una rápida disminución de la misma. En caso de pacientes embarazadas se debe usar medicamentos como la metildopa, hidralacina o labetalol, los cuales son seguros para el feto. Con un rápido manejo la mayoría de los pacientes tendrán una resolución de los síntomas neurológicos en el transcurso de una semana y no se requiere tratamiento anticonvulsivante después de la resolución de las anomalías.

La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es un aspecto muy importante, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias.

Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas. Cada centro puede emplear un sistema de gradación de la toxicidad, siendo los más empleados: los del NCI, ECOG u OMS. En los informes médicos puede ver reflejado un número del 0-4 asociado a un efecto indeseable.

Dentro del sistema de acuerdo a la OMS, el síndrome de encefalopatía posterior reversible, está considerado dentro de la neurotoxicidad, secundario a Alquilantes, dentro de los cuales tenemos al cisplatino.

CISPLATINO

El cisplatino fue sintetizado por primera vez por el químico italiano Peyrone en 1844, siendo originalmente conocido como cloruro de Peyrone. Sin embargo, un siglo después, en 1965, Barnett Rosenberg y colaboradores mostraron a la comunidad científica sus propiedades antineoplásicas. Este descubrimiento accidental surgió del estudio del efecto del campo eléctrico en el crecimiento de bacterias *Escherichia coli* (*E. coli*) utilizando electrodos de platino. Las bacterias dejaban de dividirse una hora después de pasar corriente eléctrica a través del cultivo. Debido a que durante la electrólisis estaban presentes en la disolución iones cloruro y amoníaco se formaron varios complejos de platino, entre ellos el *cis*-diaminodicloroplatino, que demostró ser el más efectivo inhibiendo el crecimiento bacteriano.

El cisplatino se comenzó a utilizar en ensayos clínicos a principios de los años 70, descubriéndose que poseía una alta actividad contra el cáncer. Dos de sus mayores problemas son su alta nefro y neurotoxicidad, lo que originó la búsqueda de otro tipo de compuestos de platino que fueran análogos en su actividad antitumoral, pero con menores efectos secundarios.

SINTESIS

El proceso de síntesis del cisplatino consta de varias reacciones. El producto de partida es el tetracloroplatinato (IV) de potasio que, al adicionarle una disolución saturada de yoduro potásico obtenemos el tetrayodoplatinato (IV) de potasio. Al añadirle a dicho compuesto amoníaco, se forma el compuesto de color amarillo *cis*-diamindiyodoplatino, el cual se recoge y se seca.

MECANISMO DE ACCION

Es un agente citotóxico que intercambia iones cloruro por grupos nucleofílicos como el N7 de la guanina y adenina para formar enlaces cruzados covalentes en el DNA que son fuertemente estables y se correlacionan con su citotoxicidad, de esta manera interfiere con la síntesis y transcripción del DNA .

Su vida media de eliminación es mayor a las 24 horas, un 15% es excretado por la orina sin cambios, pero hasta el 90% de una dosis es recuperada en la orina en metabolitos activos y tóxicos.

El cisplatino que no es retenido por las proteínas entra en las células del tumor por difusión a través de la membrana celular. La concentración de Cl^- intracelular es muy baja, con lo cual, uno de los átomos de cloro del cisplatino se reemplaza por una molécula de agua, formando el catión $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$; haciendo que al estar cargada positivamente no pueda salir de la célula.

El platino suele unirse a los nitrógenos bases del ADN que poseen pares de electrones libres; sobre todo al nitrógeno en posición 7 de la guanina, debido a su gran nucleofilia. El cisplatino se une entre ambas hélices de la cadena del ADN, formando ductos Adenina-Guanina o Guanina-Guanina. Estas uniones hacen que la cadena de ADN se distorsione, siendo reconocida dicha distorsión por una o más proteínas unidas a la cadena de ADN. Estas proteínas son las encargadas de iniciar la reparación del ADN dañado o causar la muerte celular (apoptosis).

TOXICIDAD

El fármaco que se asocia principalmente a la insuficiencia renal aguda es el *Cisplatino*. Cerca del 35% de los pacientes desarrollan una insuficiencia renal leve y reversible tras el primer ciclo de quimioterapia con cisplatino. La incidencia y severidad puede incrementarse en los ciclos posteriores. Si no se controla de forma adecuada y sobre todo si no se previene su aparición, puede desarrollarse una toxicidad severa que desencadene un fracaso renal agudo, requiriendo diálisis. Aunque suele recuperarse, puede quedar algún grado de disfunción renal.

La ototoxicidad, que se caracteriza por una pérdida progresiva de la audición sensorineural de alta frecuencia y tinitos por daño a las células cocleares y es más grave en niños, no suele ser limitante de dosis, pero influirá definitivamente en el desarrollo psicosocial del paciente.

La toxicidad neurológica puede presentarse como neuropatía periférica tras la administración repetida manifestándose como parestesias en “guante o calcetín” y en la actualidad como encefalopatía posterior reversible.

La fisiopatología del SEPR asociado a cisplatino se conoce todavía menos, sin embargo se hipotetiza que una barrera hematoencefálica (BHE) quizá alterada con lesiones previas secundario a un efecto tóxico directo sobre el endotelio, a fenómenos de vasoconstricción y a isquemia relativa, predispone más a la aparición de los síntomas en pacientes con cifras de presión arterial normales o ligeramente elevadas, capaces de provocar alteraciones en el metabolismo cerebral con capacidad neurotóxica (hipoalbuminemia, hipomagnesemia e hipocolesterolemia) los efectos directos adversos de estas drogas sobre el endotelio provocan la producción de endofilina, prostaciclina y tromboxano A2 que pueden causar secundariamente vasoconstricción y trombos, llevando a la formación de edema en pacientes con cifras de presión tolerables en otro contexto.

La ciclosporina A es una droga de primera línea en los pacientes con trasplante de médula ósea, la cual se asocia a múltiples efectos colaterales y complicaciones, entre ellos toxicidad hepática, renal e hipertensión arterial. El efecto directo de la ciclosporina y tacrolimus no se ha identificado por completo, pero la identificación de metabolitos de estas drogas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) ha llevado a sugerir una disrupción en la BHE,² que al parecer es independiente de la dosis.^{2,14} Debido a esto se hipotetizó que una BHE con lesiones previas predispone más a la aparición de los síntomas en pacientes con cifras de presión arterial normales o ligeramente elevadas.^{1,2} Los efectos directos adversos de estas drogas sobre el endotelio provocan la producción de endofilina, prostaciclina y tromboxano A₂ que pueden causar secundariamente vasoconstricción y trombos,^{1,2} llevando a la formación de edema en pacientes con cifras de presión tolerables en otro contexto.

JUSTIFICACION

Si bien la patogenia del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) es desconocida, se ha asociado a hipertensión arterial, enfermedades renales, terapia inmunosupresora (ciclosporina, tacrolimus e interferón-alfa) y quimioterapia (cisplatino, citarabina, alquilantes y metrotexato). La frecuencia del padecimiento, es considerado un padecimiento poco frecuente, sin embargo no está determinada si la baja frecuencia es por falta de una clara y oportuna identificación de los signos y síntomas que la caracterizan y esto pueda condicionar una baja sospecha diagnóstica, o que su presencia es limitada, por lo que se decide con este estudio mostrar un panorama general de su frecuencia en nuestro hospital.

Al ser nuestro hospital, hospital de referencia a nivel nacional de los pacientes con osteosarcoma, y el uso del cisplatino en nuestros protocolos, realizar una descripción de las características que presentan los expedientes de los pacientes con este padecimiento se incrementará la sospecha diagnóstica en futuros casos clínicos con sintomatología sugestiva y se podrá realizar de forma oportuna la terapéutica indicada y así evitar o disminuir posibles efectos secundarios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Frecuencia y describir la presentación clínica del Síndrome de encefalopatía posterior reversible en los pacientes que reciben Cisplatino con Diagnostico de Osteosarcoma como parte del protocolo de tratamiento antineoplásico.

DISEÑO METODOLOGICO

Diseño de estudio:

Descriptivo: se determinarán las diferentes manifestaciones clínicas del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.

Transversal: toda la información se recopilará en una sola medición.

Observacional: no se realizará ninguna acción con el paciente.

Retrospectivo: se analizarán los expedientes de los pacientes.

Lugar donde se realizará el estudio: Servicio de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HPCMN SXXI).

Universo y Población de estudio:

Todo paciente de 0 a 17 años con diagnóstico de Osteosarcoma tratado con Cisplatino durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2015.

Criterios de Inclusión:

- Todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico por histopatología de Osteosarcoma comprendidos en el periodo de enero del 2014 a enero del 2015.
- Expedientes de menores de 17 años al momento del diagnóstico.
- Sin tratamiento previo antineoplásico (methotrexato)

Criterios de exclusión:

- Expediente clínico incompleto.
- Antecedente de reporte de manejo anti comicial.

Descripción General del Estudio

1. El inicio del estudio será a partir de la autorización por el Comité Local De Investigación En Salud.
2. Se identificará en la base de datos de la consulta externa de Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría aquellos pacientes con Osteosarcoma durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2015, y diagnóstico con Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
3. Posteriormente se procederá a revisar los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, vaciando los datos obtenidos del mismo a una hoja de recolección de datos. (Anexo 1)
4. Todos los datos se registrarán en una base de datos para su posterior análisis estadístico.
5. Al término, se realizará el escrito de los resultados finales para elaboración de tesis correspondiente.

Plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva: se realizarán medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cuantitativas se presentarán como promedio o mediana, así como desviación estándar o valores mínimo y máximo, de acuerdo con el tipo de distribución, ya sea normal o diferente de lo normal, respectivamente. Para las variables nominales se calcularán frecuencias simples y porcentajes.

VARIABLES

Definición operativa de la variable	Tipo	Escala de Medición	Valores de variable
Edad: tiempo cronológico del paciente	Cuantitativa	Continua	años
Sexo: Características físicas que determinan si el individuo es hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Dosis: Cantidad por m ² de superficie corporal que recibe el paciente de medicamento.	Cuantitativa	Ordinal	Dosis standar 100-120mg/m ² S C. Dosis alta 150mg/m ² S C
Tensión arterial: presión que ejerce la sangre al circular por los vasos	Cuantitativa	Continua	En mmHg
Ciclo de quimioterapia: número de aplicaciones de esquemas de QT	Cuantitativa	Ordinal	Unidades numéricas
Cefalea: molestia localizada en cualquier parte de la cabeza.	Cualitativa	Nominal	Si No
Alteraciones visuales: lo que puede provocar anomalías en la función visual.	Cualitativa	Nominal	Si No
Convulsión: actividad neuronal que conlleva a hallazgos físicos como la contracción y la distensión repetida de uno o varios músculos de forma brusca y violenta.	Cualitativa	Nominal	Si No
Náuseas: Sensación de vómito y	Cualitativa	Nominal	Si No
Vómitos: expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago.	Cualitativa	Nominal	Si No
Confusión: disminución de la actividad de consciencia.	Cualitativa	Nominal	Si No
Agitación: hiperexcitación de la conducta.	Cualitativa	Nominal	Si No
Mareo: pérdida del equilibrio.	Cualitativa	Nominal	Si No
Somnolencia: exageración de la actitud para el sueño.	Cualitativa	Nominal	Si No
Coma: estado severo de pérdida de consciencia.	Cualitativa	Nominal	Si No
Resolución del Síndrome: reversibilidad a su estado de salud inicial antes del uso de metotrexate	Cualitativa	Nominal	Si No

FACTIBILIDAD

Humanos:

Participarán en el estudio el tesista, residente de segundo año de la especialidad de oncología y el tutor de tesis, oncólogos, pediatras y neurólogos adscritos al Hospital de pediatría.

Físicos:

Se utilizarán los registros de pacientes obtenidos de la libreta de ingresos y egresos del servicio de Oncología del Hospital de Pediatría CMN SXXI, así como los expedientes clínicos de dichos pacientes.

Financieros:

Los recursos financieros que se requieran para la realización de este estudio como equipo de cómputo, hojas de recolección, y demás material de papelería, estarán a cargo de los propios investigadores.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará con forme a las normas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en el título segundo, Capítulo I, artículo 17, fracción I, que la clasifica como investigación sin riesgo.

La información se obtendrá del expediente clínico y se utilizará única y exclusivamente para fines de este estudio por lo que no amerita carta de consentimiento informado.

El protocolo se someterá al comité local de investigación del Hospital de Pediatría para su evaluación.

RESULTADOS.

Características clínicas de los pacientes con SEPR

Caso	Edad Sexo	Clínica	TA	Ciclo de quimioterapia
1	9/M	Cefalea, convulsión parcial, visión borrosa	135/85	1ro
2	9/F	Cefalea, Alt. Estado de conciencia convulsión generalizada.	130/75	1ro
3	10/M	Cefalea, convulsión generalizada, Alt. Estado de conciencia.	130/69	1ro

De una muestra total de 32 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma entre las edad de 0 a 17 años de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el Periodo de Enero de 2014 a Enero de 2015 que recibieron Cisplatino como parte de tratamiento antineoplásico.

De los resultados obtenidos 3 pacientes desarrollaron Síndrome de encefalopatía posterior reversible de los 32 pacientes diagnosticados con osteosarcoma lo que equivale al 9.3% en un intervalo de un año, de estos pacientes 1 pertenece al género femenino lo que corresponde al 33.3% y 2 al género masculino 66.6%, contrario a lo reportado en la literatura nacional donde el género más afectado es el femenino asociándolo con la etiología de hipertensión (preeclamsia) caso que no aplica para los pacientes pediátricos sin embargo no hay más estadísticas. El rango de edad oscila entre los 9.2 a 9.7 años de edad.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas que se identificaron en orden de frecuencia fueron cefalea (100%), Disminución del estado de conciencia (66.6%) visión borrosa o pérdida de la visión (33.3%), convulsiones (100%), el resto no se evidenciaron al momento del diagnóstico por la implementación oportuna de maniobras de protección de la vía aérea con la intubación.

La Tomografía Computarizada de cráneo se realizó en el 100% de los casos y se reportó una lesión hipodensas que comprometen la sustancia gris y blanca a nivel occipital y temporal ya que en el hospital por cuestiones de logística durante el turno vespertino solo se realizan estas. Solo en un paciente 33.3% se le realizó Resonancia Magnética la cuales reportaban aumento de la señal a nivel de la sustancia blanca profunda en la interfase parietooccipital en ambos hemisferios (en FLAIR).

Los 3 pacientes que presentaron SEPR, tuvieron una resolución completa del cuadro sin ninguna secuela posterior, actualmente sin evidencia de secuelas el único paciente sobreviviente los otros murieron por progresión tumoral (metástasis pulmonares).

DISCUSION.

En la actualidad en el contexto del protocolo de tratamiento para el OS se encuentra el uso de los derivados de los platinos como lo es el cisplatino el cual se considera la droga antineoplásica con mayor efectividad y piedra angular de la Quimioterapia y como ya se ha descrito en la literatura científica, puede asociarse a SEPRE.

Los datos arrojados por el estudio son una frecuencia de 9.3% de casos de SEPR, dentro de la literatura internacional son escasos los estudios que involucran esta asociación, sin embargo Bruck W. y cols, confirman que el porcentaje de pacientes que presentaran este evento no supera a más del 5% de casos de todos los pacientes sometidos a este tipo de terapia (5), contrario a lo establecido en la literatura internacional, nuestra frecuencia es de casi el doble la presentación de pacientes con SEPR secundaria al uso de cisplatino, esto puede estar asociado a factores predisponentes como lo es la Hipertensión arterial sistémica misma que se presentó en nuestros pacientes pero como una manifestación secundaria al dolor (cefalea) o a la angustia por las alteraciones visuales y cognitivas que experimentaron los pacientes, sin embargo es un sesgo que se estudiara más afondo para descartar o confirmar su participación en el futuro para poder yugularlo.

.En el presente estudio se pudo constatar que en el 100% de los casos con SEPR la implementación pronta de un diagnostico asociada a un tratamiento dirigido presento una resolución completa de la sintomatología sin evidencia de secuelas. Así mismo se observó un reducido porcentaje de pacientes de género femenino (1 de 3), contrario a lo reportado en la literatura donde refieren un predominio en las mujeres, todo esto asociado a pacientes adultos con fisiopatología de eclampsia y preeclamsia, motivo por el cual no hay relación alguna con frecuencia en pacientes pediátricos.

Dicho síndrome se presentó en un promedio de 48 horas posterior al uso de cisplatino mismo que se reporta en la literatura internacional donde se considera presentación aguda al inicio a los 4 días de aplicación del factor desencadenante en el caso específico de drogas inmunosupresoras como tacrolimus y ciclosporina.

Al igual que en los estudios de grupos internacionales en los que se observó la resolución tanto clínica como radiológicamente en un plazo corto después del evento (1), se evidencio en el presente estudio una resolución en las primeras 96 horas posteriores al evento.

En cuanto a la sintomatología que se describe en la literatura Internacional (1), la secuencia de síntomas es variable sin embargo el primer signos es la cefalea, náuseas, vómito y las convulsiones son el primer síntoma tardío en aparecer; contrastando con los hallazgos en nuestra población ya que las convulsiones se presentaron de forma aguda precedidas de la cefalea.

Con respecto a la dosis acumulada de la droga (cisplatino) ningún paciente presento una sobredosificación de la misma ya que los tres casos presentaron la sintomatología durante el 1er cursos con cisplatino a dosis alta de 15 0mg/m²SC, sin alcanzar el intervalo de dosis máxima acumulada que oscila entre 450 y 900 mg/m² dependiendo de la literatura consultada, llama la atención esta presentación tan aguda junto al primer ciclo de quimioterapia, se tendrá que valorar de forma oportuna y meticulosamente la función renal de los pacientes propicios a iniciar una quimioterapia con derivados del platino ya que como está referido en la literatura internacional hasta el 35% de los pacientes sometidos a uso de cisplatino pueden presentar una falla renal aguda misma que esta reportada como un factor causal de SEPRE, por lo que esto puede contribuir a la mayor incidencia de SEPRE.

En el presente estudio no se observo deterioro neurológico que llevase a coma en ninguno de los pacientes con SEPR.

Debido a la disponibilidad Institucional se utilizo en el 100% una Tomografía Computarizada cerebral, en la mayoría de casos en los que hubo reporte sugestivo de SEPR.

Los hallazgos descritos coincide en un gran porcentaje los hallazgos radiológicos descritos en la literatura, observándose una baja densidad focal los cuales suelen ser bilaterales localizados a nivel occipital y parietal (24 y25)

Consideramos que la incidencia de casos de SEPR en nuestra población está asociada a la presencia de factores de co-morbilidad desencadenantes de esta patología como lo es la falla renal concomitante ya que la hipoalbuminemia resultante causa la disminución de presión oncótica lo que favorece la extravasación de líquidos aun con cifras tensionales en percentil para edad, no se encontraron registros de medición de albumina previos o en su defecto seguidos del evento de SEPRE sin embargo está claro que en lo sub seciente se tendrán que realizar dichas mediciones para descartar este factor etiológico que sin duda alguna es de suma importancia.

CONCLUSIONES

- Se determinó que el síndrome de encefalopatía posterior reversible se presentó en un 9.3% el cual corresponde a 3 de los 32 pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma tratados con cisplatino de enero 2014 a enero 2015.
- Las manifestaciones clínicas que se identificaron con mayor frecuencia fueron cefalea (100%), Disminución del estado de conciencia (66.6%) visión borrosa o pérdida de la visión (33.3%), convulsiones (33.3%).
- El grupo etario en que se presentó más frecuentemente el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible fue de 9 años con 4 meses.
- Los Hallazgos radiológicos de los pacientes a quien se les realizo Tomografía Computarizada de cerebro reporto Lesiones hipodensas que comprometen la sustancia gris y blanca a nivel occipital y temporal, siendo lo que determina el diagnostico de SEPR.
- Un solo paciente se mantiene sin evidencia de secuelas a largo plazo los otros 2 pacientes fallecieron secundario a metástasis pulmonares.

RECOMENDACIONES

- Las complicaciones neurológicas en el tratamiento de OS con cisplatino, en este caso el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible debe de ser manejado de forma integral junto con otras especialidades como ser Neurología Pediátrica, Radiología, para poder brindar el seguimiento adecuado posterior al evento.
- Se debe de realizar una evaluación completa de la función renal de cada paciente que será sometido a quimioterapia con esquema que incluya cisplatino.
- La realización de estudios Electroencefalograficos es importante en pacientes que han Presentado el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible, para así determinar la necesidad del uso de terapia anticonvulsivante posterior.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wanga et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
2. Casey So, Sampaio Rc, Michel E, Truwit Cl. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluidattenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199-1206.
3. Sutow Ww, Sullivan Mp, Fernbach Dj, et al. Adjuvant chemotherapy in primary treatment of osteogenic sarcoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1975;36:1598-602.
4. Wijdicks Ef, Wiesner Rh, Dahlke Lj, Krom Ra. FK506- induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neuro* 1994; 35: 498-501.
5. Bruck W, Heise E, Friede RL. Leukoencephalopathy after cisplatin therapy. *Clin Neuropathol* 1989; 8: 263-265.
6. Fuentes Jj, Genesca L, Kingsbury Tj, Cunningham Kw, Pérez-Riba M, Estivill X et al. DSCR1, overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin mediated signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1681-90.
14. Gunther P, Hermann W. Posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on cyclosporine A treatment following allogenic hematopoietic stem cell trasplantation. *J Neurol Scien [Turkish]* 2005; 22(1): 51-60.
7. Lewis M, Maddison P. Intravenous immunoglobulin causing reversible posterior leukoencephalopathy syndrome *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(5): 704.
8. Lucas M Romano. eT aL Posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on cisplatin. 2004; 43(11): 1450-1.
9. Taylor Mb, Jackson A, Weller Jm. Dynamic susceptibility contrast enhanced MRI in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with haemolytic uraemic syndrome. *Br J Radiol* 2000; 73(868): 438-442.
10. Aksoy Dy, et al. Posterior leukoencephalopathy and nephrotic syndrome: just a coincidence? *Am J Med Sci* 2004; 327(3): 156-9.
11. Froehlich T, et al. Two cases of hypertension- induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome secondary to glomerulonephritis. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11(6): 512-8.
12. Casali-Rey Ji, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: some case reports. *Rev Neurol* 2003; 37(3): 224-7.
13. Henderson Jn, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*, 2003; 101(2): 415-9.
14. Yong PF, Hamour SM, Burns A. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12): 2660-2.
15. Casey SO, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluidattenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(7): 1199-206.
16. Mukherjee P, McKinsty RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001; 219(3): 756-65.
17. Ahn KJ, et al. Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: findings on diffusion imaging and ADC mapping. *Neuroradiology* 2004; 46(12): 978-83.

18. Provenzale JM, et al. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(8): 1455-61.
19. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(6): 1038-48.
20. Walker RW, Allen JC, Rosen G, Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1845-50.
21. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 361-4.
22. Kahana A, Rowley HA, Weinstein JM. Cortical blindness: clinical and radiological findings in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2005;112:e7-11.
23. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:361-4.
24. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusionweighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *Am J Neuroradiol* 1998;19:859-62.
25. Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;219:756-65.
26. Port JD, Beauchamp NJ. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353-67.
27. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:935-41.
28. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51. Erratum, *Lancet* 1993;342:504.
29. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999;246:339-46.
30. Bakshi R, Bates V, Mechtler L, Kinkel P, Kinkel W. Occipital lobe seizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia* 1998;39:295-9.
31. Obeid T, Shami A, Karsu S. The role of seizures in reversible posterior leukoencephalopathy. *Seizure* 2004;13:7 81.
32. Caplan LR. Top of the basilar syndrome. *Neurology* 1980;30: 72-9.
33. Lamy C, Oppenheim C, Meder FJ, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
34. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR. Assessment of vasogenic edema in eclampsia using diffusion imaging. *Neuroradiology* 2000;42:818-20
35. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación, 7 de Enero de 1984.

TABLAS Y ANEXOS

Tabla. Etiología y factores precipitantes relacionados con el SLPR.

Enfermedades renales: *insuficiencia renal aguda y crónica*, glomerulonefritis postestreptocócica, nefropatía de cambios mínimos, glomerulonefritis membranosa

Enfermedades de la sangre: púrpura trombocitopénica trombótica, *síndrome hemolítico-urémico*, anemia de células falciformes

Fármacos: adriamicina, anestésicos, anfotericina B, *ciclosporina*, citarabina, cisplatino, CHOP, dimetilsulfóxido, *eritropoyetina recombinante*, fludarabina, gemcitabina, inmunoglobulinas, interferón alfa, metotrexato, paracetamol, *tacrolimus*

Vasculitis y enfermedades del tejido conectivo: panarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, púrpura de Schönlein-Henoch, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo

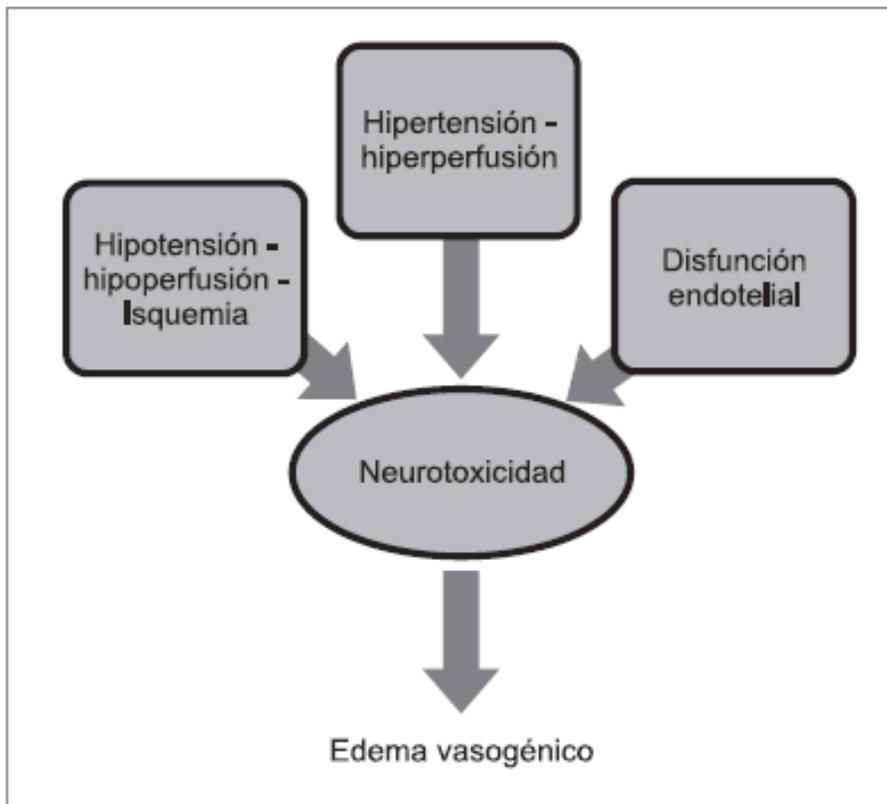
Hipertensión arterial

Trasplantes: riñón, hígado y médula ósea

Toxemia del embarazo

Miscelánea: cocaína inhalada, hipercalcemia, postransfusional, poscateterismo cardíaco, enfermedad injerto contra huésped, porfiria intermitente aguda

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona. En cursiva, las causas y factores precipitantes más frecuentes.



Mecanismos fisiopatológicos asociados a SEPR

Tabla 3. Distribución-frecuencia de las lesiones intraparenquimatosas cerebrales

Localización	% pacientes
Occipital/parietal	98
Lóbulo frontal	68
Temporal inferior/occipital	40
Cerebelo	32
Sustancia blanca profunda	18
Ganglios basales	14
Tallo cerebral	13
Cuerpo calloso (esplenio)	10

Fuente: Modificada a partir de Bartinsky et al. (23).

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA
“DR SILVESTRE FRENK FREUND”**

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS: CUESTIONARIO.

AFILIACION _____

EDAD _____ SEXO _____

FECHA DE DIAGNOSTICO DE
OSTEOSARCOMA _____

VARIEDAD HISTOLOGICA _____

SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA:

Manifestación		Manifestación	
Cefalea		Agitación	
Visión Borrosa o Perdida de la visión		confusión	
Convulsión		Nistagmus	
Hipertensión Arterial		Déficit Motor	
Náuseas		Disminución del estado de conciencia	
Vómitos		Coma	

CICLO DE QUIMIOTERAPIA AL INICIO DE
SINTOMATOLOGIA _____

COMORBILIDAD: HIPERTENSIONARTERIAL _____
ALTERACION RENAL _____

ESTUDIO DE IMAGEN: TC CRANEO _____ IRM CRANEO _____

DESCRIPCION DE ESTUDIO: _____

EVOLUCION DEL SEPR RESOLUCION () SIN RESOLUCION () MUERTE ()

ELABORO: DR GUSTAVO ESQUIVEL MARTINEZ.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: 2014-2015

	Abril/mayo	Junio	Julio	Agosto/Dic	Enero	Febrero
Revisión bibliográfica						
Realización de protocolo						
Revisión por el comité de investigación						
Recolección de datos						
Análisis estadístico						
Redacción de tesis						
Presentación de examen						
Divulgación de resultados						